1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Abilify Maintena 300 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
Abilify Maintena 400 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
Abilify Maintena 300 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
Abilify Maintena 400 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Abilify Maintena 300 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke injectieflacon bevat 300 mg aripiprazol.

Abilify Maintena 400 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke injectieflacon bevat 400 mg aripiprazol.

Abilify Maintena 300 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 300 mg aripiprazol.

Abilify Maintena 400 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 400 mg aripiprazol.

Na reconstitutie bevat elke ml suspensie 200 mg aripiprazol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Poeder: wit tot gebroken wit
Oplosmiddel: heldere oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Abilify Maintena is geïndiceerd voor onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten die gestabiliseerd zijn met oraal aripiprazol.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten die nooit aripiprazol hebben gebruikt, dienen eerst oraal aripiprazol te verdragen voordat behandeling met Abilify Maintena wordt ingesteld.

De dosis Abilify Maintena hoeft niet te worden getitreerd.

De aanvangsdosis kan worden toegediend door een van de volgende twee schema's te volgen:

- Beginnen met één injectie: dien op de aanvangsdag één injectie met 400 mg Abilify Maintena toe en vervolg de behandeling gedurende 14 opeenvolgende dagen met 10 mg tot 20 mg oraal aripiprazol per dag om de therapeutische concentraties aripiprazol tijdens de aanvang van de behandeling te onderhouden.
- Beginnen met twee injecties: dien op de aanvangsdag twee afzonderlijke injecties met 400 mg Abilify Maintena toe op verschillende injectieplaatsen (zie Wijze van toediening), samen met één dosis oraal aripiprazol van 20 mg.

Na aanvang van de injectie bedraagt de aanbevolen onderhoudsdosis van Abilify Maintena 400 mg. Abilify Maintena dient eenmaal per maand als enkelvoudige injectie te worden toegediend (niet eerder dan 26 dagen na de vorige injectie). Als er bij de dosering van 400 mg bijwerkingen optreden, dient te worden overwogen om de dosis te verlagen tot 300 mg eenmaal per maand.

<u>Overgeslagen doses</u>

Overgeslagen doses	
Timing van overgeslagen dosis	**Actie**
Indien de 2e of 3e dosis is overgeslagen en de tijd die verstreken is sinds de laatste injectie is:	
> 4 weken en < 5 weken	De injectie dient zo spoedig mogelijk te worden toegediend, waarna het schema met maandelijkse injecties dient te worden hervat.
> 5 weken	Tegelijkertijd toegediend oraal aripiprazol dient gedurende 14 dagen te worden herstart bij de volgende toegediende injectie of twee afzonderlijke injecties die tegelijkertijd worden gegeven, samen met een enkelvoudige dosis oraal aripiprazol van 20 mg. Het schema met maandelijkse injecties dient vervolgens te worden hervat.
Indien de 4e of een latere dosis is overgeslagen (d.w.z. na het bereiken van steady-state) en de tijd die verstreken is sinds de laatste injectie is:	
> 4 weken en < 6 weken	De injectie dient zo spoedig mogelijk te worden toegediend, waarna het schema met maandelijkse injecties dient te worden hervat.
> 6 weken	Tegelijkertijd toegediend oraal aripiprazol dient gedurende 14 dagen te worden herstart bij de volgende toegediende injectie of twee afzonderlijke injecties die tegelijkertijd worden gegeven, samen met een enkelvoudige dosis oraal aripiprazol van 20 mg. Het schema met maandelijkse injecties dient vervolgens te worden hervat.

<u>Speciale populaties</u>

Ouderen
De veiligheid en werkzaamheid van Abilify Maintena bij de behandeling van schizofrenie bij patiënten in de leeftijd van 65 jaar of ouder zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis
De dosering hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een nierfunctiestoornis (zie

rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis
De dosering hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis. Voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar om aanbevelingen op te stellen. Bij deze patiënten dient voorzichtigheid te worden betracht bij de dosering. Het orale preparaat dient de voorkeur te krijgen (zie rubriek 5.2).

Bekende trage CYP2D6-metaboliseerders
Bij patiënten van wie bekend is dat ze trage CYP2D6-metaboliseerders zijn:

- Beginnen met één injectie: de aanvangsdosis dient 300 mg Abilify Maintena te zijn en de behandeling dient gedurende 14 opeenvolgende dagen te worden voortgezet met de voorgeschreven dosis oraal aripiprazol per dag.
- Beginnen met twee injecties: de aanvangsdosis dient twee afzonderlijke injecties met 300 mg Abilify Maintena te zijn (zie Wijze van toediening), samen met een enkelvoudige dosis van de eerder voorgeschreven dosis oraal aripiprazol.

Bij patiënten van wie bekend is dat ze trage CYP2D6-metaboliseerders zijn en gelijktijdig een sterke CYP3A4-remmer gebruiken:

- Het begin met één injectie: de aanvangsdosis dient te worden verlaagd tot 200 mg (zie rubriek 4.5) en de behandeling dient gedurende 14 opeenvolgende dagen te worden voortgezet met de voorgeschreven dosis oraal aripiprazol per dag.
- Het begin met twee injecties mag niet worden gebruikt bij patiënten van wie bekend is dat ze trage CYP2D6-metaboliseerders zijn en gelijktijdig een sterke CYP3A4-remmer gebruiken.

Zie de onderstaande tabel voor de aanbevolen onderhoudsdosis Abilify Maintena na de aanvangsinjectie. Abilify Maintena dient eenmaal per maand als enkelvoudige injectie te worden toegediend (niet eerder dan 26 dagen na de vorige injectie).

Aanpassingen van de onderhoudsdosis vanwege interacties met CYP2D6- en/of CYP3A4-remmers en/of CYP3A4-inductoren
De onderhoudsdosis dient te worden aangepast bij patiënten die gelijktijdig gedurende meer dan 14 dagen sterke CYP3A4-remmers of sterke CYP2D6-remmers gebruiken. Als het gebruik van de CYP3A4-remmer of CYP2D6-remmer wordt gestopt, kan het zijn dat de dosis moet worden verhoogd tot de voorgaande dosis (zie rubriek 4.5). In het geval dat er ondanks dosisaanpassingen van Abilify Maintena bijwerkingen optreden, dient de noodzaak om gelijktijdig CYP2D6- of CYP3A4-remmers te gebruiken opnieuw te worden beoordeeld.

Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren en Abilify Maintena gedurende meer dan 14 dagen dient te worden vermeden, omdat de concentraties aripiprazol in het bloed worden verlaagd en lager kunnen worden dan de effectieve concentraties (zie rubriek 4.5).

Aanpassingen van de onderhoudsdosis van Abilify Maintena bij patiënten die gelijktijdig gedurende meer dan 14 dagen sterke CYP2D6-remmers, sterke CYP3A4-remmers en/of CYP3A4-inductoren gebruiken

	Aangepaste dosis
Patiënten die 400 mg Abilify Maintena gebruiken	
Sterke CYP2D6-remmers of sterke CYP3A4-remmers	300 mg
Sterke CYP2D6-remmers en sterke CYP3A4-remmers	200 mg*
CYP3A4-inductoren	Gebruik vermijden
Patiënten die 300 mg Abilify Maintena gebruiken	
Sterke CYP2D6-remmers of sterke CYP3A4-remmers	200 mg*
Sterke CYP2D6-remmers en sterke CYP3A4-remmers	160 mg*

CYP3A4-inductoren	Gebruik vermijden

* 200 mg en 160 mg kunnen uitsluitend worden verkregen via aanpassing van het injectievolume door gebruik te maken van Abilify Maintena poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Abilify Maintena bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Abilify Maintena is uitsluitend bedoeld voor intramusculair gebruik en mag niet intraveneus of subcutaan worden toegediend. Het mag alleen worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De suspensie dient langzaam te worden toegediend als een enkelvoudige injectie (de dosis mag niet worden opgedeeld) in de bilspier of de deltaspier. Voorzichtigheid is geboden om onbedoelde injectie in een bloedvat te voorkomen.

Als met de twee injecties wordt begonnen, injecteer dan op twee verschillende plaatsen in twee verschillende spieren. Geef beide injecties NIET gelijktijdig in dezelfde deltaspier of bilspier. Geef de injecties bij bekende trage CYP2D6-metaboliseerders ofwel in twee verschillende deltaspieren of in één deltaspier en één bilspier. Injecteer NIET in twee bilspieren.

Volledige instructies voor het gebruik en hanteren van Abilify Maintena worden in de bijsluiter gegeven (informatie bedoeld voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg).

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gedurende antipsychotische behandeling kan het verscheidene dagen tot enige weken duren voordat verbetering van de klinische toestand van de patiënt optreedt. Patiënten dienen tijdens deze gehele periode nauwlettend te worden gevolgd.

Gebruik bij patiënten die in een acute geagiteerde of ernstig psychotische staat verkeren

Abilify Maintena mag niet worden gebruikt om een acuut geagiteerde of ernstig psychotische staat te reguleren als onmiddellijke symptoombeheersing noodzakelijk is.

Suïcidaliteit

Het optreden van suïcidaal gedrag is inherent aan psychotische ziekten en is in sommige gevallen kort na het instellen of overschakelen van antipsychotische behandeling gemeld, ook bij behandeling met aripiprazol (zie rubriek 4.8). Zorgvuldige supervisie van hoogrisicopatiënten is nodig gedurende antipsychotische therapie.

Cardiovasculaire aandoeningen

Aripiprazol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bekende cardiovasculaire aandoeningen (voorgeschiedenis van myocardinfarct of ischemische hartaandoening, hartfalen of geleidingsstoornissen), cerebrovasculaire aandoeningen, condities die voor de patiënt predisponerend zijn voor hypotensie (dehydratie, hypovolemie en behandeling met antihypertensieve geneesmiddelen)

of hypertensie, inclusief geaccelereerde of maligne hypertensie. Gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) zijn gemeld met antipsychotica. Aangezien patiënten die behandeld worden met antipsychotica vaak verworven risicofactoren vertonen voor VTE, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE vóór en tijdens de behandeling met aripiprazol te worden geïdentificeerd en dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen (zie rubriek 4.8).

QT-verlenging

In klinisch onderzoek van behandeling met oraal aripiprazol was de incidentie van QT-verlenging vergelijkbaar met die bij placebo. Voorzichtigheid is geboden wanneer aripiprazol wordt gebruikt bij patiënten met een familie-anamnese van QT-verlenging (zie rubriek 4.8).

Tardieve dyskinesie

In klinische onderzoeken met een duur van één jaar of korter waren er soms meldingen van een tijdens de behandeling met aripiprazol optredende dyskinesie. Indien bij een patiënt die wordt behandeld met aripiprazol klachten en symptomen van tardieve dyskinesie ontstaan, dient te worden overwogen de dosis te verlagen of de behandeling te staken (zie rubriek 4.8). Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of kunnen zelfs pas na het staken van de behandeling optreden.

Neuroleptisch maligne syndroom (NMS)

NMS is een potentieel fataal symptoomcomplex gerelateerd aan antipsychotica. In klinische onderzoeken zijn tijdens de behandeling met aripiprazol zeldzame gevallen van NMS gemeld. Klinische manifestaties van NMS zijn hyperpyrexie, spierrigiditeit, veranderde mentale toestand en symptomen van autonome instabiliteit (onregelmatige pols of bloeddruk, tachycardie, diaforese en hartritmestoornissen). Bijkomende symptomen kunnen zijn: verhoogde creatinefosfokinase, myoglobinurie (rabdomyolyse) en acuut nierfalen. Niet noodzakelijkerwijs aan NMS gerelateerde verhoogde creatinefosfokinase en rabdomyolyse zijn echter ook gemeld. Indien een patiënt klachten en symptomen ontwikkelt die wijzen op NMS, of zich presenteert met niet verklaarde hoge koorts zonder bijkomende klinische manifestaties van NMS, dient het gebruik van alle antipsychotica, inclusief aripiprazol, te worden gestaakt (zie rubriek 4.8).

Convulsies

In klinisch onderzoek zijn tijdens de behandeling met aripiprazol enkele gevallen van convulsies gemeld. Daarom dient aripiprazol met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of met aandoeningen die in verband worden gebracht met convulsies (zie rubriek 4.8).

Oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose

Verhoogde mortaliteit
In drie placebogecontroleerde onderzoeken met oraal aripiprazol bij oudere patiënten met een aan de ziekte van Alzheimer gerelateerde psychose (n = 938; gemiddelde leeftijd: 82,4 jaar; spreiding: 56 tot 99 jaar) hadden patiënten die werden behandeld met aripiprazol een verhoogd risico op overlijden in vergelijking met patiënten die werden behandeld met placebo. De verhouding van overlijden bij de met oraal aripiprazol behandelde patiënten was 3,5 %, ten opzichte van 1,7 % bij placebo. Hoewel de doodsoorzaken varieerden, bleken de meeste ofwel cardiovasculair (bijv. hartfalen, plotseling overlijden) of infectieus (bijv. pneumonie) van aard (zie rubriek 4.8).

Cerebrovasculaire bijwerkingen
In dezelfde onderzoeken met oraal aripiprazol werden ook cerebrovasculaire bijwerkingen (bijv. beroerte, transiënte ischemische aanval), waaronder met fatale afloop, gemeld bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 84 jaar; spreiding: 78 tot 88 jaar). In totaal werden in deze onderzoeken bij 1,3 % van de patiënten die werden behandeld met oraal aripiprazol cerebrovasculaire bijwerkingen gemeld in vergelijking met 0,6 % van de patiënten die werden behandeld met placebo. Dit verschil was niet

statistisch significant. Echter in één van deze onderzoeken, een onderzoek met vaste dosering, is er een significante dosis-responsrelatie gevonden voor cerebrovasculaire bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met aripiprazol (zie rubriek 4.8).

Aripiprazol is niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met aan dementie gerelateerde psychose.

Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, in sommige gevallen extreem en geassocieerd met ketoacidose of hyperosmolair coma of overlijden, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met aripiprazol. Risicofactoren die patiënten kunnen predisponeren voor ernstige complicaties zijn onder meer obesitas en een familie-anamnese van diabetes. Patiënten die worden behandeld met aripiprazol dienen te worden geobserveerd voor klachten en symptomen van hyperglykemie (bijvoorbeeld polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor diabetes mellitus dienen regelmatig te worden gecontroleerd op verslechtering van de glucosecontrole (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties, gekenmerkt door allergische symptomen, kunnen voorkomen met aripiprazol (zie rubriek 4.8).

Gewichtstoename

Gewichtstoename wordt vaak gezien bij schizofrene patiënten als gevolg van gebruik van antipsychotica waarvan bekend is dat ze gewichtstoename veroorzaken, comorbiditeiten en een ongezonde levensstijl, en kan leiden tot ernstige complicaties. Gewichtstoename is gemeld in de postmarketingfase bij patiënten die oraal aripiprazol kregen voorgeschreven. Als het optreedt gaat het meestal om patiënten met significante risicofactoren, zoals een voorgeschiedenis met diabetes, schildklieraandoeningen of hypofyse-adenoom. In klinisch onderzoek is van aripiprazol niet aangetoond dat het klinisch relevante gewichtstoename induceert (zie rubriek 4.8).

Dysfagie

Oesofageale dysmotiliteit en aspiratie zijn in verband gebracht met het gebruik van aripiprazol. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van aripiprazol bij patiënten die risico lopen op aspiratiepneumonie.

Pathologisch gokken en andere impulsbeheersingsstoornissen

Patiënten kunnen verhoogde aandrang ervaren, met name tot gokken, en niet in staat zijn om deze aandrang te beheersen wanneer zij aripiprazol gebruiken. Andere vormen van aandrang die zijn gemeld, zijn: verhoogde seksuele aandrang, compulsief winkelen, overmatig of compulsief eten en andere vormen van impulsief en compulsief gedrag. Het is belangrijk dat voorschrijvers bij patiënten of verzorgers specifiek vragen naar de ontwikkeling van nieuwe of toegenomen aandrang tot gokken, seksuele aandrang, compulsief winkelen, overmatig of compulsief eten of andere vormen van aandrang terwijl zij met aripiprazol worden behandeld. Er dient opgemerkt te worden dat impulsbeheersingssymptomen verband kunnen houden met de onderliggende stoornis; in sommige gevallen is echter gemeld dat de aandrang was gestopt toen de dosis was verlaagd of het gebruik van het geneesmiddel was stopgezet. Wanneer impulsbeheersingsstoornissen niet worden opgemerkt, kunnen deze leiden tot schade aan de patiënt en aan anderen. Een dosisverlaging of stopzetting van het gebruik van het geneesmiddel dient te worden overwogen als een patiënt dergelijke vormen van aandrang ontwikkelt (zie rubriek 4.8).

Vallen

Aripiprazol kan somnolentie, orthostatische hypotensie, motorische en zintuiglijke instabiliteit

veroorzaken, wat tot vallen kan leiden. Voorzorg is geboden bij het behandelen van patiënten met verhoogd risico, en een lagere aanvangsdosis dient te worden overwogen (bijv. bij oudere of verzwakte patiënten; zie rubriek 4.2).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Abilify Maintena. De onderstaande informatie is verkregen uit onderzoek met oraal aripiprazol.

Vanwege het α1-adrenerge receptorantagonisme van aripiprazol, heeft dit middel het vermogen om het effect van bepaalde antihypertensieve geneesmiddelen te versterken.

Gezien de primaire effecten van aripiprazol op het CZS is voorzichtigheid geboden wanneer aripiprazol wordt toegediend in combinatie met alcohol of met andere CZS-geneesmiddelen die overlappende bijwerkingen hebben, zoals sedatie (zie rubriek 4.8).

Voorzichtigheid is geboden indien aripiprazol gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een QT-verlenging veroorzaken of de elektrolytenbalans verstoren.

Vermogen van andere geneesmiddelen om aripiprazol te beïnvloeden

Kinidine en andere sterke CYP2D6-remmers
In een klinisch onderzoek naar oraal aripiprazol bij gezonde proefpersonen verhoogde een sterke remmer van CYP2D6 (kinidine) de *area under the curve* (AUC) van aripiprazol met 107 %, terwijl de C_{max} onveranderd was. De AUC en de C_{max} van dehydroaripiprazol, de actieve metaboliet, daalden met respectievelijk 32 % en 47 %. Van andere sterke remmers van CYP2D6, bijvoorbeeld fluoxetine en paroxetine, kan worden verwacht dat deze vergelijkbare effecten hebben en daarom dient ook met deze remmers een dosisverlaging te worden toegepast (zie rubriek 4.2).

Ketoconazol en andere sterke CYP3A4-remmers
In een klinisch onderzoek naar oraal aripiprazol bij gezonde proefpersonen verhoogde een sterke remmer van CYP3A4 (ketoconazol) de AUC en de C_{max} van aripiprazol met respectievelijk 63 % en 37 %. De AUC en de C_{max} van dehydroaripiprazol stegen met respectievelijk 77 % en 43 %. Bij trage CYP2D6-metaboliseerders kan gelijktijdig gebruik van sterke remmers van CYP3A4 leiden tot hogere plasmaconcentraties aripiprazol, vergeleken met die bij snelle CYP2D6-metaboliseerders (zie rubriek 4.2). Wanneer gelijktijdige toediening van ketoconazol of andere sterke CYP3A4-remmers en aripiprazol wordt overwogen, dienen de potentiële voordelen voor de patiënt zwaarder te wegen dan de potentiële risico's. Andere sterke remmers van CYP3A4, bijvoorbeeld itraconazol en HIV-proteaseremmers, zullen naar verwachting soortgelijke effecten hebben en daarom dient een soortgelijke dosisverlaging te worden toegepast (zie rubriek 4.2). Na het staken van de behandeling met de CYP2D6- of CYP3A4-remmer dient de dosis aripiprazol te worden verhoogd tot de dosis van vóór de gelijktijdige behandeling. Wanneer gelijktijdig met aripiprazol zwakke CYP3A4-remmers (bijv. diltiazem) of CYP2D6-remmers (bijv. escitalopram) worden gebruikt, zullen de plasmaconcentraties aripiprazol naar verwachting matig stijgen.

Carbamazepine en andere CYP3A4-inductoren
Na gelijktijdige toediening van carbamazepine, een sterke CYP3A4-inductor, en oraal aripiprazol aan patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis waren de geometrische gemiddelden van de C_{max} en de AUC voor aripiprazol respectievelijk 68 % en 73 % lager dan bij toediening van alleen oraal aripiprazol (30 mg). Evenzo waren de geometrische gemiddelden van de C_{max} en de AUC voor dehydroaripiprazol na gelijktijdige toediening van carbamazepine respectievelijk 69 % en 71 % lager dan na behandeling met alleen oraal aripiprazol. Gelijktijdige toediening van Abilify Maintena en

andere inductoren van CYP3A4 (bijv. rifampicine, rifabutine, fenytoïne, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapine en sint-janskruid) hebben naar verwachting gelijksoortige effecten. Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren en Abilify Maintena dient te worden vermeden, omdat de concentraties aripiprazol in het bloed worden verlaagd en lager kunnen worden dan de effectieve concentraties.

Serotoninesyndroom
Er zijn gevallen van serotoninesyndroom gemeld bij patiënten die aripiprazol gebruikten. Mogelijke klachten en symptomen van deze aandoening kunnen vooral optreden in gevallen van gelijktijdig gebruik met andere serotonerge geneesmiddelen, zoals SSRI's/SNRI's, of met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de aripiprazolconcentraties verhogen (zie rubriek 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed-gecontroleerde onderzoeken van aripiprazol bij zwangere vrouwen. Congenitale afwijkingen zijn gemeld, hoewel een causaal verband met aripiprazol niet kon worden vastgesteld. Dieronderzoek heeft potentiële ontwikkelingstoxiciteit niet kunnen uitsluiten (zie rubriek 5.3). Patiënten moeten het advies krijgen hun arts op de hoogte te brengen als zij zwanger worden of zwanger willen worden tijdens behandeling met aripiprazol. Wegens onvoldoende veiligheidsinformatie bij mensen en de bedenkingen die in onderzoek naar reproductietoxiciteit bij dieren zijn gerezen, mag dit geneesmiddel niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het verwachte voordeel het mogelijke risico voor de foetus duidelijk rechtvaardigt.

Voorschrijvers dienen zich bewust te zijn van de langdurige werking van Abilify Maintena.

Pasgeboren baby's die in het derde trimester van de zwangerschap blootgesteld zijn geweest aan antipsychotica (waaronder aripiprazol) hebben na de geboorte een verhoogde kans op bijwerkingen, met inbegrip van extrapiramidale symptomen en/of ontwenningsverschijnselen, die in ernst en duur kunnen variëren. Er zijn meldingen gedaan van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Daarom dienen pasgeboren baby's zorgvuldig te worden gevolgd (zie rubriek 4.8).

Borstvoeding

Aripiprazol/metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met aripiprazol moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Aripiprazol had geen invloed op de vruchtbaarheid, op basis van de resultaten van onderzoek naar reproductietoxiciteit.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Aripiprazol heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, vanwege mogelijke effecten op het zenuwstelsel en het gezichtsvermogen, bijvoorbeeld sedatie, slaperigheid, syncope, wazig zien, diplopie (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent waargenomen bijwerkingen die bij ≥ 5 % van de patiënten zijn gemeld in twee

dubbelblinde gecontroleerde langdurige klinische onderzoeken met Abilify Maintena waren gewichtstoename (9,0 %), acathisie (7,9 %), insomnia (5,8 %) en injectieplaatspijn (5,1 %).

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

De incidenties van de bijwerkingen die geassocieerd zijn met behandeling met aripiprazol zijn weergegeven in de onderstaande tabel. De tabel is gebaseerd op de bijwerkingen die zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en in de postmarketingfase.

Alle bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De frequenties van de bijwerkingen die in de postmarketingfase zijn gemeld, kunnen niet worden bepaald omdat ze zijn afgeleid van spontane meldingen. Daarom worden de frequenties van deze bijwerkingen aangegeven als "niet bekend".

	Vaak	**Soms**	**Niet bekend**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Neutropenie Anemie Trombocytopenie Neutrofielentelling verlaagd Witte bloedceltelling verlaagd	Leukopenie
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid	Allergische reactie (bijv. anafylactische reactie, angio-oedeem met inbegrip van gezwollen tong, tongoedeem, gezichtsoedeem, pruritus of urticaria)
Endocriene aandoeningen		Bloedprolactine verlaagd Hyperprolactinemie	Diabetisch hyperosmolair coma Diabetische ketoacidose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtstoename Diabetes mellitus Gewichtsverlies	Hyperglykemie Hypercholesterolemie Hyperinsulinemie Hyperlipidemie Hypertriglyceridemie Eetluststoornis	Anorexie Hyponatriëmie
Psychische stoornissen	Agitatie Angst Rusteloosheid Insomnia	Zelfmoordgedachte Psychotische stoornis Hallucinatie Waan Hyperseksualiteit Paniekreactie Depressie Affectielabiliteit Apathie Dysforie Slaapstoornis Bruxisme Verminderd libido Stemming veranderd	Gelukte zelfmoord Zelfmoordpoging Pathologisch gokken Impulsbeheersingsstoornis Overmatig eten Compulsief winkelen Poriomanie Zenuwachtigheid Agressie

	Vaak	Soms	Niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen	Extrapiramidale aandoening Acathisie Tremor Dyskinesie Sedatie Somnolentie Duizeligheid Hoofdpijn	Dystonie Tardieve dyskinesie Parkinsonisme Bewegingsstoornis Psychomotorische hyperactiviteit Restless legs-syndroom Tandradfenomeen Hypertonie Bradykinesie Kwijlen Dysgeusie Parosmie	Neuroleptisch maligne syndroom Grand mal convulsie Serotoninesyndroom Spraakstoornis
Oogaandoeningen		Oculogyrische crisis Wazig zien Oogpijn Diplopie Fotofobie	
Hartaandoeningen		Ventriculaire extrasystoles Bradycardie Tachycardie Elektrocardiogram T-golfamplitude verlaagd Elektrocardiogram abnormaal Elektrocardiogram T-golfomkering	Plotseling onverklaard overlijden Hartstilstand Torsade de pointes Ventriculaire aritmie QT verlengd
Bloedvataandoeningen		Hypertensie Orthostatische hypotensie Bloeddruk verhoogd	Syncope Veneuze trombo-embolie (met inbegrip van longembolie en diepe veneuze trombose)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoesten Hik	Orofarynxspasme Laryngospasme Aspiratiepneumonie
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Droge mond	Gastro-oesofageale refluxziekte Dyspepsie Braken Diarree Nausea Pijn in bovenbuik Abdominaal ongemak Constipatie Frequente darmbewegingen Speekselhypersecretie	Pancreatitis Dysfagie

	Vaak	Soms	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen		Leverfunctietests abnormaal Leverenzym verhoogd Alanine-aminotransferase verhoogd Gamma-glutamyltransferase verhoogd Bloedbilirubine verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd	Leverfalen Geelzucht Hepatitis Alkalische fosfatase verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen		Alopecia Acne Rosacea Eczeem Huidverharding	Rash Fotosensitiviteitsreactie Hyperhidrose Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Musculoskeletale stijfheid	Spierrigiditeit Spierspasmen Spiertrekkingen Gespannenheid spier Myalgie Pijn in extremiteit Artralgie Rugpijn Bewegingsbereik gewricht verminderd Nekstijfheid Trismus	Rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen		Nefrolithiase Glucosurie	Urineretentie Urine-incontinentie
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium			Geneesmiddelontwenningsverschijnselen-syndroom, neonataal (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiele disfunctie	Galactorroe Gynaecomastie Borstgevoeligheid Vulvovaginale droogheid	Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatspijn Injectieplaatsverharding Vermoeidheid	Pyrexie Asthenie Loopstoornis Borstongemak Injectieplaatsreactie Injectieplaatserytheem Zwelling van injectieplaats Ongemak op injectieplaats Injectieplaatspruritus Dorst Traagheid	Temperatuursregelingsstoornis (bijv. hypothermie, pyrexie) Borstkaspijn Perifeer oedeem

	Vaak	Soms	Niet bekend
Onderzoeken	Bloedcreatinefosfokinase verhoogd	Bloedglucose verhoogd Bloedglucose verlaagd Geglycosyleerde hemoglobine verhoogd Taille-omtrek toegenomen Bloedcholesterol verlaagd Bloedtriglyceriden verlaagd	Bloed glucoseschommeling

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Injectieplaatsreacties
Tijdens de dubbelblinde, gecontroleerde fasen van de twee langdurige onderzoeken werden injectieplaatsreacties waargenomen; deze waren over het algemeen licht tot matig van ernst en verdwenen in de loop van de tijd. Injectieplaatspijn (incidentie 5,1 %) ontstaat mediaan op dag 2 na de injectie en heeft een mediane duur van 4 dagen.

In een open-label onderzoek waarin de biologische beschikbaarheid van Abilify Maintena werd vergeleken bij toediening in de deltaspier of in de bilspier, kwamen reacties in verband met de injectieplaats iets vaker voor bij toediening in de deltaspier. De meeste van deze reacties waren licht van ernst en verbeterden bij volgende injecties. Wanneer wordt vergeleken met onderzoeken waarbij Abilify Maintena in de bilspier werd geïnjecteerd, kwam herhaald optreden van pijn op de injectieplaats vaker voor bij toediening in de deltaspier.

Leukopenie
Neutropenie is in het klinische programma gemeld met Abilify Maintena. Neutropenie begon doorgaans rond dag 16 na de eerste injectie en had een mediane duur van 18 dagen.

Extrapiramidale symptomen (EPS)
In onderzoeken met stabiele patiënten met schizofrenie was Abilify Maintena geassocieerd met een hogere frequentie van EPS (18,4 %) dan behandeling met oraal aripiprazol (11,7 %). Acathisie was het vaakst waargenomen symptoom (8,2 %). Acathisie begon doorgaans rond dag 10 na de eerste injectie en had een mediane duur van 56 dagen. Personen met acathisie kregen doorgaans anticholinerge geneesmiddelen als behandeling, voornamelijk benzatropinemesilaat en trihexyfenidyl. Stoffen als propranolol en benzodiazepinen (clonazepam en diazepam) werden minder vaak toegediend om acathisie onder controle te brengen. Aan parkinsonisme gerelateerde voorvallen kwamen wat betreft de frequentie daarna, met respectievelijk 6,9 % voor Abilify Maintena, 4,15 % voor oraal aripiprazol 10 mg tot 30 mg tabletten en 3,0 % voor placebo.

Dystonie
Klasse-effect: Symptomen van dystonie, langer durende abnormale samentrekkingen van spiergroepen, kunnen voorkomen bij gevoelige personen gedurende de eerste paar dagen van de behandeling. Symptomen van dystonie zijn onder meer: spasme van de nekspieren, soms leidend tot vernauwing van de keel, slikproblemen, ademhalingsproblemen en/of protrusie van de tong. Deze symptomen kunnen al bij lage doses optreden, maar ze komen vaker voor en zijn ernstiger bij sterkere middelen en hogere doses van eerstegeneratie-antipsychotica. Een verhoogd risico van acute dystonie wordt waargenomen bij mannen en in jongere leeftijdsgroepen.

Gewicht
Tijdens de dubbelblinde, actief-gecontroleerde fase van het 38 weken durende langdurige onderzoek bedroeg de incidentie van een gewichtstoename ≥ 7 %, van de uitgangswaarde tot het laatste bezoek, 9,5 % voor Abilify Maintena en 11,7 % voor de orale tabletten aripiprazol 10 mg tot 30 mg. De

incidentie van een gewichtsverlies ≥ 7 %, van de uitgangswaarde tot het laatste bezoek, bedroeg 10,2 % voor Abilify Maintena en 4,5 % voor de orale tabletten aripiprazol 10 mg tot 30 mg. Tijdens de dubbelblinde, placebogecontroleerde fase van het 52 weken durende langdurige onderzoek bedroeg de incidentie van een gewichtstoename ≥ 7 %, van de uitgangswaarde tot het laatste bezoek, 6,4 % voor Abilify Maintena en 5,2 % voor placebo. De incidentie van een gewichtsverlies ≥ 7 %, van de uitgangswaarde tot het laatste bezoek, bedroeg 6,4 % voor Abilify Maintena en 6,7 % voor placebo. Tijdens de dubbelblinde behandeling bedroeg de gemiddelde verandering in lichaamsgewicht, van de uitgangswaarde tot het laatste bezoek, −0,2 kg voor Abilify Maintena en −0,4 kg voor placebo ($p = 0,812$).

Prolactine
In klinische onderzoeken voor de goedgekeurde indicaties en in de postmarketingfase zijn zowel een toename als afname in serumprolactine ten opzichte van de uitgangswaarde waargenomen met aripiprazol (rubriek 5.1).

Pathologisch gokken en andere impulsbeheersingsstoornissen
Pathologisch gokken, hyperseksualiteit, compulsief winkelen en overmatig of compulsief eten kunnen optreden bij patiënten die met aripiprazol worden behandeld (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via :

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn in klinische onderzoeken met Abilify Maintena geen gevallen gemeld van met bijwerkingen gepaard gaande overdosering. Voorzichtigheid is geboden om onbedoelde injectie van dit geneesmiddel in een bloedvat te voorkomen. Na elke bevestigde of vermoede accidentele overdosering/onbedoelde intraveneuze toediening is nauwlettende observatie van de patiënt noodzakelijk. Indien er potentieel medisch ernstige klachten of symptomen ontstaan, is monitoring, met inbegrip van continue elektrocardiografische monitoring, vereist. Het medische toezicht en de monitoring dienen te worden voortgezet totdat de patiënt hersteld is.

Een simulatie van *dose-dumping* liet zien dat de voorspelde mediane aripiprazolconcentratie een piek van 4.500 ng/ml bereikt, ongeveer 9 maal de hoogste waarde in het therapeutische bereik. In geval van *dose-dumping* wordt voorspeld dat de aripiprazolconcentraties snel dalen tot de bovengrens van het therapeutische venster na ongeveer 3 dagen. Na zeven dagen dalen de mediane aripiprazolconcentraties verder tot concentraties na een IM depotdosis zonder *dose-dumping*. Hoewel overdosering met parenterale geneesmiddelen minder waarschijnlijk is dan met orale geneesmiddelen, wordt hieronder ter referentie informatie gegeven met betrekking tot overdosering met oraal

aripiprazol.

Klachten en symptomen

In klinische onderzoeken en tijdens de postmarketingfase veroorzaakte accidentele of onbedoelde acute overdosering van alleen aripiprazol met gerapporteerde geschatte doses tot 1.260 mg (41 maal de hoogste aanbevolen dagelijkse dosis aripiprazol) bij volwassen patiënten geen fatale ongelukken. De potentieel medisch belangrijke klachten en symptomen die werden waargenomen, waren o.a. lethargie, verhoogde bloeddruk, somnolentie, tachycardie, nausea, braken en diarree. Daarnaast zijn meldingen ontvangen van een per ongeluk ontstane overdosering met alleen aripiprazol (tot 195 mg) bij kinderen, zonder fatale afloop. De gemelde potentieel medisch ernstige klachten en symptomen waren o.a. somnolentie, tijdelijk verlies van bewustzijn en extrapiramidale symptomen.

Behandeling van overdosering

De behandeling van een overdosis dient zich te concentreren op ondersteunende maatregelen, het vrijhouden van de luchtwegen, het in stand houden van de zuurstofvoorziening en ademhaling, en behandeling van de symptomen. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van het betrokken zijn van meerdere geneesmiddelen. Daarom dient cardiovasculaire controle onmiddellijk te worden gestart, met inbegrip van continue elektrocardiografische controle, om mogelijke aritmieën vast te stellen. Na elke vastgestelde of vermoede overdosering met aripiprazol dient grondig medisch toezicht en controle te worden aangehouden totdat de patiënt is hersteld.

Hemodialyse

Hoewel er geen informatie is over het effect van hemodialyse bij de behandeling van een overdosering met aripiprazol, is het onwaarschijnlijk dat hemodialyse bruikbaar is bij de behandeling van overdosering, aangezien aripiprazol in hoge mate aan plasma-eiwitten is gebonden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, overige antipsychotica, ATC-code: N05AX12

Werkingsmechanisme

Verondersteld wordt dat de werkzaamheid van aripiprazol bij schizofrenie gemedieerd wordt door een combinatie van een partieel agonistische werking op dopamine-D_2- en serotonine-5-HT_{1A}-receptoren en een antagonistische werking op serotonine-5-HT_{2A}-receptoren. Aripiprazol vertoonde antagonistische eigenschappen in diermodellen van dopaminerge hyperactiviteit en agonistische eigenschappen van dopaminerge hypoactiviteit. Aripiprazol vertoont *in vitro* een hoge bindingsaffiniteit voor dopamine-D_2-, dopamine-D_3-, serotonine-5-HT_{1A}- en serotonine-5-HT_{2A}-receptoren en heeft een matige affiniteit voor dopamine-D_4-, serotonine-5-HT_{2C}, serotonine-5-HT_7- en alfa-1-adrenerge receptoren, en voor histamine-H_1-receptoren. Aripiprazol vertoonde ook matige bindingsaffiniteit voor de serotonineheropnamesite en geen waarneembare affiniteit voor cholinerge muscarinereceptoren. Interactie met andere receptoren dan dopamine- en serotonine-subtypen kan enkele van de andere klinische effecten van aripiprazol verklaren.

Orale doses aripiprazol, variërend van 0,5 mg tot 30 mg, die gedurende 2 weken eenmaal per dag aan gezonde proefpersonen werden toegediend, leidden tot een dosisafhankelijke daling van de binding van ^{11}C-raclopride, een D_2/D_3-receptorligand, aan de nucleus caudatus en het putamen, zoals gedetecteerd met positronemissietomografie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassenen
De werkzaamheid van Abilify Maintena in de onderhoudsbehandeling van patiënten met schizofrenie is vastgesteld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken.

Het hoofdonderzoek was een 38 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek, dat was opgezet om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van dit geneesmiddel vast te stellen bij toediening als maandelijkse injecties, vergeleken met eenmaal daagse orale aripiprazoltabletten 10 mg tot 30 mg, als onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met schizofrenie. Dit onderzoek bestond uit een screeningsfase en 3 behandelfasen: een conversiefase, een orale stabilisatiefase en een dubbelblinde, actief-gecontroleerde fase.

Zeshonderdtweeënzestig patiënten die in aanmerking kwamen voor de 38 weken durende dubbelblinde, actief-gecontroleerde fase werden willekeurig, in een verhouding 2:2:1, toegewezen aan dubbelblinde behandeling in een van de 3 behandelgroepen: 1) Abilify Maintena, 2) de stabilisatiedosis oraal aripiprazol 10 mg tot 30 mg of 3) aripiprazol langwerkende injectie 50 mg/25 mg. De dosis aripiprazol langwerkende injectie 50 mg/25 mg werd in het onderzoek opgenomen als een laaggedoseerd-aripiprazol, om de gevoeligheid van de assay voor de non-inferioriteitsopzet te testen.

De resultaten van de analyse van het primaire eindpunt voor de werkzaamheid, de geschatte proportie patiënten met dreigende terugval aan het einde van week 26 van de dubbelblinde, actief-gecontroleerde fase, lieten zien dat Abilify Maintena 400 mg/300 mg non-inferieur is aan aripiprazol orale tabletten 10 mg tot 30 mg. Het geschatte terugvalpercentage aan het einde van week 26 bedroeg 7,12 % voor Abilify Maintena en 7,76 % voor orale aripiprazoltabletten 10 mg tot 30 mg, een verschil van −0,64 %.

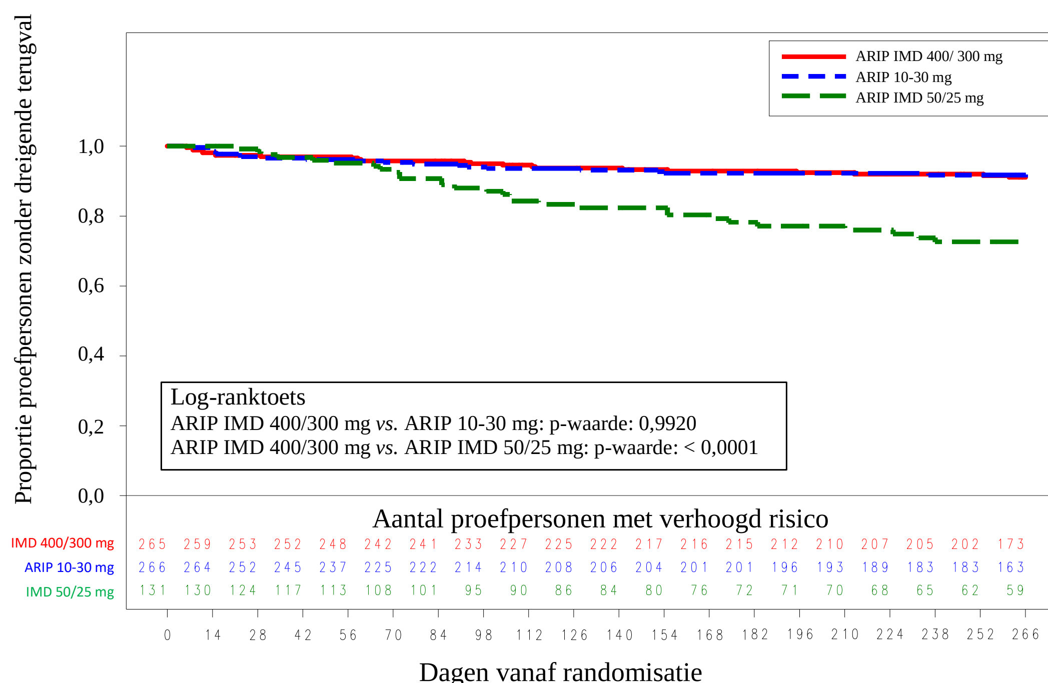
Het 95 % BI (−5,26; 3,99) voor het verschil in de geschatte proportie patiënten met dreigende terugval aan het einde van week 26 sloot de vooraf gedefinieerde non-inferioriteitsmarge, 11,5 %, uit. Daarom is Abilify Maintena non-inferieur aan aripiprazol orale tabletten 10 mg tot 30 mg.

De geschatte proportie patiënten met dreigende terugval aan het einde van week 26 bedroeg voor Abilify Maintena 7,12 %, wat statistisch significant lager was dan bij aripiprazol langwerkende injectie 50 mg/25 mg (21,80 %; p = 0,0006). Hiermee werd superioriteit van Abilify Maintena aan aripiprazol langwerkende injectie 50 mg/25 mg vastgesteld en de validiteit van de opzet van het onderzoek bevestigd.

De Kaplan-Meier curves van de tijd vanaf randomisatie tot dreigende terugval gedurende de 38 weken durende, dubbelblinde, actief-gecontroleerde behandelfase voor Abilify Maintena, oraal aripiprazol 10 mg tot 30 mg en aripiprazol langwerkende injectie 50 mg/25 mg zijn weergegeven in afbeelding 1.

Afbeelding 1 Kaplan-Meier product-limit-curve voor de tijd tot exacerbatie van psychotische

symptomen/dreigende terugval



OPMERKING: ARIP IMD 400/300 mg = Abilify Maintena; ARIP 10 mg tot 30 mg = oraal aripiprazol; ARIP IMD 50/25 mg = aripiprazol langwerkende injectie

De non-inferioriteit van Abilify Maintena vergeleken met oraal aripiprazol 10 mg tot 30 mg wordt verder ondersteund door de resultaten van de analyse van de PANSS-schaal (*Positive and Negative Syndrome Scale Score*).

Tabel 1 PANSS-totaalscore – Verandering van uitgangswaarde tot week 38-LOCF: Gerandomiseerde patiënten geschikt voor werkzaamheidsanalyse[a, b]

PANSS-totaalscore – Verandering van uitgangswaarde tot Week 38-LOCF: Gerandomiseerde patiënten geschikt voor werkzaamheidsanalyse[a, b]			
	Abilify Maintena 400 mg/300 mg (n = 263)	Oraal aripiprazol 10 mg-30 mg/dag (n = 266)	Aripiprazol langwerkende injectie 50 mg/25 mg (n = 131)
Gemiddelde uitgangswaarde (SD)	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
Gemiddelde verandering (SD)	−1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
P-waarde	n.v.t.	0,0272	0,0002

a: Negatieve verandering in de score geeft verbetering aan.
b: Alleen patiënten van wie zowel een uitgangswaarde als minimaal één latere waarde beschikbaar was, werden opgenomen in de analyse. P-waarden werden afgeleid uit vergelijking van de veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarden binnen een analyse van het covariantiemodel, met de behandeling als term en de uitgangswaarde als covariant.

Het tweede onderzoek was een 52 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met stopzetting van de actieve behandeling, met volwassen patiënten in de VS met een bestaande diagnose van schizofrenie. Dit onderzoek bestond uit een screeningsfase en 4 behandelfasen: conversie, orale stabilisatie, stabilisatie met Abilify Maintena en dubbelblind placebogecontroleerd. Patiënten die voldeden aan de eis van orale stabilisatie in de orale-stabilisatiefase werden toegewezen om op enkelblinde wijze Abilify Maintena te krijgen en begonnen aan een Abilify Maintena-stabilisatiefase van minimaal 12 weken en maximaal 36 weken. Patiënten die in aanmerking kwamen voor de dubbelblinde, placebogecontroleerde fase werden willekeurig, in een verhouding van 2:1, toegewezen aan dubbelblinde behandeling met respectievelijk Abilify Maintena of placebo.

In de uiteindelijke werkzaamheidsanalyse werden 403 gerandomiseerde patiënten en 80 exacerbaties van psychotische symptomen/dreigende terugval opgenomen. In de placebogroep vertoonde 39,6 % van de patiënten progressie tot dreigende terugval, terwijl dreigende terugval in de groep met Abilify Maintena optrad bij 10 % van de patiënten; patiënten in de placebogroep hadden dus een 5,03 maal zo grote kans om dreigende terugval te ervaren.

Prolactine
In de dubbelblinde, actief-gecontroleerde fase van het 38 weken durende onderzoek was er een gemiddelde daling van de prolactinegehaltes in de groep met Abilify Maintena (−0,33 ng/ml), van de uitgangswaarde tot het laatste bezoek, vergeleken met een gemiddelde stijging in de groep met orale aripiprazoltabletten 10 mg tot 30 mg (0,79 ng/ml; p < 0,01). De incidentie van patiënten in de groep met Abilify Maintena die prolactinegehaltes > 1 maal ULN (*upper limit of normal range*, bovengrens van normaal) hadden op enig meetmoment, bedroeg 5,4 %, vergeleken met 3,5 % van de patiënten in de groep met orale aripiprazoltabletten 10 mg tot 30 mg. In elke behandelgroep was de incidentie over het algemeen bij mannelijke patiënten hoger dan bij vrouwelijke patiënten.

In de dubbelblinde, placebogecontroleerde fase van het 52 weken durende onderzoek was er een gemiddelde daling van de gehaltes prolactine in de groep met Abilify Maintena (−0,38 ng/ml), van de uitgangswaarde tot het laatste bezoek, vergeleken met een gemiddelde stijging in de placebogroep (1,67 ng/ml). De incidentie van patiënten in de groep met Abilify Maintena die prolactinegehaltes > 1 maal ULN hadden, bedroeg 1,9 %, vergeleken met 7,1 % voor de patiënten in de placebogroep.

Acute behandeling van schizofrenie bij volwassenen
De werkzaamheid van Abilify Maintena bij acuut teruggevallen volwassen patiënten met schizofrenie werd vastgesteld in een kort (12 weken durend), gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (n = 339).
Het primaire eindpunt (verandering in PANSS-totaalscore vanaf uitgangssituatie tot week 10) liet superioriteit van Abilify Maintena (n = 167) ten opzichte van placebo (n = 172) zien.
Net als de PANSS-totaalscore vertoonden zowel de positieve als negatieve PANSS-subschaalscores in de tijd ook een verbetering (afname) vanaf de uitgangswaarde.

Tabel 2 PANSS-totaalscore – Verandering vanaf uitgangssituatie tot week 10: Gerandomiseerde patiënten geschikt voor werkzaamheidsanalyse

PANSS-totaalscore – Verandering vanaf uitgangssituatie tot week 10: Gerandomiseerde patiënten geschikt voor werkzaamheidsanalyse[a]		
	Abilify Maintena 400 mg/300 mg	**Placebo**
Gemiddelde uitgangswaarde (SD)	102,4 (11,4) n = 162	103,4 (11,1) n = 167
LS Gemiddelde verandering (SE)	−26,8 (1,6) n = 99	−11,7 (1,6) n = 81
P-waarde	< 0,0001	
Behandelingsverschil[b] (95 % BI)	−15,1 (−19,4, −10,8)	

[a] Gegevens werden geanalyseerd met behulp van een ‘mixed model repeated measures’ (MMRM) benadering. In de analyse werden alleen proefpersonen opgenomen die willekeurig aan de behandeling waren toegewezen, minstens één injectie hadden gekregen, en bij wie werkzaamheidsbeoordelingen waren uitgevoerd bij de uitgangssituatie en minstens één keer na de uitgangssituatie.
[b] Verschil (Abilify Maintena min placebo) in volgens de kleinste-kwadratenmethode berekende gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde.

Abilify Maintena liet ook een statistisch significante verbetering in symptomen zien, zoals weergegeven door CGIS-scoreverandering vanaf de uitgangssituatie tot week 10.

Persoonlijk en sociaal functioneren werden geëvalueerd aan de hand van de ‘Personal and Social Performance’ (PSP) schaal. De PSP is een gevalideerde, door de clinicus beoordeelde schaal die persoonlijk en sociaal functioneren in vier domeinen meet: sociaal nuttige activiteiten (bv. werk en studie), persoonlijke en sociale relaties, zelfverzorging, en verstorend en agressief gedrag. Er was een

statistisch significant behandelingsverschil in het voordeel van Abilify Maintena 400 mg/300 mg vergeleken met placebo in week 10 (+7,1, $p < 0,0001$, 95 % BI: 4,1, 10,1 met gebruikmaking van een ANCOVA-model (LOCF)).

Het veiligheidsprofiel kwam overeen met dat van Abilify Maintena. Toch waren er verschillen met hetgeen werd waargenomen bij onderhoudsgebruik in de behandeling van schizofrenie. In een kort (12 weken durend), gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij met Abilify Maintena 400 mg/300 mg behandelde proefpersonen waren gewichtstoename en acathisie de symptomen die minstens twee keer de incidentie van die bij placebo hadden. De incidentie van ≥ 7 % gewichtstoename vanaf de uitgangssituatie tot het laatste bezoek (week 12) was 21,5 % voor Abilify Maintena, vergeleken met 8,5 % in de placebogroep. Acathisie was het vaakst waargenomen EPS (Abilify Maintena 11,4 % en placebogroep 3,5 %).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Abilify Maintena in alle subgroepen van pediatrische patiënten met schizofrenie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van aripiprazol in de systemische circulatie is langzaam en langdurig na toediening van Abilify Maintena, vanwege de slechte oplosbaarheid van deeltjes aripiprazol. De gemiddelde absorptiehalfwaardetijd van Abilify Maintena is 28 dagen. Absorptie van aripiprazol uit het IM-depotpreparaat was volledig gecorreleerd met die van het standaard IM-preparaat (met directe afgifte). De voor de dosis gecorrigeerde C_{max}-waarden voor het depotpreparaat bedroegen ongeveer 5 % van de C_{max} voor het standaard IM-preparaat. Na toediening van een enkelvoudige dosis Abilify Maintena in de deltaspier en in de bilspier was de mate van absorptie (AUC) voor beide injectieplaatsen ongeveer gelijk, maar de absorptiesnelheid (C_{max}) was hoger na toediening in de deltaspier. Na meerdere intramusculaire doses stegen de plasmaconcentraties van aripiprazol geleidelijk tot een maximale plasmaconcentratie met een mediane t_{max} van 7 dagen voor de bilspier en 4 dagen voor de deltaspier. De steady-state-concentraties werden bij een typische proefpersoon bij de vierde dosis bereikt, voor beide injectieplaatsen. Na maandelijkse injecties met 300 mg tot 400 mg Abilify Maintena worden kleinere dan dosisproportionele stijgingen in aripiprazol- en dehydroaripiprazolconcentraties en AUC-parameters waargenomen.

Distributie

Op basis van de resultaten van klinisch onderzoek met orale toediening van aripiprazol, wordt aripiprazol door het hele lichaam gedistribueerd met een schijnbaar distributievolume van 4,9 l/kg, hetgeen wijst op uitgebreide extravasculaire distributie. Bij therapeutische concentraties zijn aripiprazol en dehydroaripiprazol voor meer dan 99 % gebonden aan serumeiwitten, voornamelijk aan albumine.

Biotransformatie

Aripiprazol wordt voor een groot deel gemetaboliseerd door de lever, voornamelijk via drie biotransformatieroutes: dehydrogenering, hydroxylering en N-dealkylering. Op basis van *in-vitro*-onderzoek zijn CYP3A4- en CYP2D6-enzymen verantwoordelijk voor dehydrogenering en hydroxylering van aripiprazol, en wordt N-dealkylering gekatalyseerd door CYP3A4. Aripiprazol is de meest voorkomende vorm van het geneesmiddel in de systemische circulatie. Na toediening van meerdere doses Abilify Maintena vormt de actieve metaboliet dehydroaripiprazol ongeveer 29,1 % tot 32,5 % van de AUC van aripiprazol in plasma.

Eliminatie

Na toediening van meerdere doses van 400 mg of 300 mg Abilify Maintena bedraagt de gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van aripiprazol respectievelijk 46,5 en 29,9 dagen, waarschijnlijk als gevolg van een absorptiesnelheidgelimiteerde kinetiek. Na een enkelvoudige orale dosis [^{14}C]-gelabeld aripiprazol werd ongeveer 27 % van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in de urine en ongeveer 60 % in de feces. Minder dan 1 % onveranderd aripiprazol werd uitgescheiden in de urine en ongeveer 18 % werd onveranderd teruggevonden in de feces.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Trage CYP2D6-metaboliseerders
Op basis van farmacokinetische populatieanalyse van Abilify Maintena bedroeg de totale lichaamsklaring van aripiprazol bij snelle CYP2D6-metaboliseerders 3,71 l/u en bij trage CYP2D6-metaboliseerders ongeveer 1,88 l/u (ongeveer 50 % lager) (zie voor doseringsadvies rubriek 4.2).

Ouderen
Na orale toediening van aripiprazol zijn er geen verschillen in de farmacokinetiek van aripiprazol tussen gezonde ouderen en jongere volwassen proefpersonen. Er is ook geen meetbaar leeftijdseffect gevonden in een farmacokinetische populatieanalyse van Abilify Maintena bij patiënten met schizofrenie.

Geslacht
Na orale toediening van aripiprazol zijn er geen verschillen in de farmacokinetiek van aripiprazol tussen gezonde mannelijke en vrouwelijke personen. Er is ook geen klinisch relevant effect van het geslacht gevonden in een farmacokinetische populatieanalyse van Abilify Maintena in klinisch onderzoek bij patiënten met schizofrenie.

Roken
Farmacokinetisch populatieonderzoek van oraal aripiprazol heeft geen bewijzen van klinisch relevante effecten van roken op de farmacokinetiek van aripiprazol aan het licht gebracht.

Ras
Farmacokinetisch populatieonderzoek heeft geen bewijs geleverd van aan ras gerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van aripiprazol.

Nierfunctiestoornis
In een onderzoek waarin een enkelvoudige dosis aripiprazol oraal werd toegediend, werd gevonden dat de farmacokinetische eigenschappen van aripiprazol en dehydroaripiprazol bij patiënten met ernstige nierziekte ongeveer gelijk waren aan die bij jonge, gezonde personen.

Leverfunctiestoornis
In een onderzoek waarin een enkelvoudige dosis aripiprazol oraal werd toegediend aan personen met levercirrose in verschillende maten van ernst (Child-Pugh klassen A, B en C) werd geen significant effect van leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van aripiprazol en dehydroaripiprazol gevonden. Er waren echter slechts 3 patiënten met levercirrose klasse C in dit onderzoek opgenomen, en dit aantal is te klein om conclusies te trekken over de metabole capaciteit van deze patiëntengroep.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het toxicologische profiel voor aripiprazol, toegediend aan proefdieren via intramusculaire injectie, is over het algemeen ongeveer gelijk aan het profiel dat na orale toediening bij vergelijkbare plasmaconcentraties wordt gezien. Bij intramusculaire injectie werd echter een inflammatoire respons op de injectieplaats gezien, die bestond uit granulomateuze ontsteking, foci (afzetting van werkzame stof), cellulaire infiltraten, oedeem (zwelling) en, bij apen, fibrose. Deze effecten verdwenen geleidelijk wanneer de toediening werd gestopt.

Niet-klinische veiligheidsgegevens over oraal toegediend aripiprazol duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Oraal aripiprazol

Voor oraal aripiprazol werden uitsluitend toxicologisch significante effecten waargenomen na doses of blootstellingen die beduidend hoger lagen dan de maximale dosis of blootstelling bij de mens, zodat deze beperkt of niet relevant zijn voor klinische doeleinden. Deze effecten bestonden uit: dosisafhankelijke adrenocorticale toxiciteit bij ratten na 104 weken orale toediening met ongeveer 3 tot 10 maal de gemiddelde AUC bij steady-state bij de maximale aanbevolen dosis voor mensen, en toename van adrenocorticale carcinomen en gecombineerde adrenocorticale adenomen/carcinomen bij vrouwtjesratten met ongeveer 10 maal de gemiddelde AUC bij steady-state bij de maximale aanbevolen dosis voor mensen. De hoogste niet-tumorigene blootstelling bij vrouwtjesratten was ongeveer gelijk aan 7 maal de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosis.

Verder werd cholelithiase gevonden in de gal van apen als gevolg van neerslag van sulfaatconjugaten van hydroxy-metabolieten van aripiprazol, na herhaalde orale toediening van 25 tot 125 mg/kg/dag ofwel ongeveer 16 tot 81 keer de maximale aanbevolen dosis voor mensen op basis van mg/m^2.

De concentraties van de sulfaatconjugaten van hydroxy-aripiprazol in de gal van mensen, bij de hoogste voorgestelde dosis van 30 mg per dag, waren echter niet hoger dan 6 % van de galconcentraties die in het 39 weken durende onderzoek bij apen werden gevonden en lagen ruim (6 %) beneden de grenswaarden van de oplosbaarheid *in vitro*.

In onderzoek met herhaalde toediening aan jonge ratten en honden was het toxiciteitsprofiel van aripiprazol vergelijkbaar met het profiel dat bij volwassen dieren werd waargenomen en waren er geen tekenen van neurotoxiciteit of bijwerkingen op de ontwikkeling.

Op basis van de resultaten van een volledige serie standaard genotoxiciteitstests wordt aripiprazol beschouwd als niet-genotoxisch. Aripiprazol had in onderzoek naar reproductietoxiciteit geen invloed op de vruchtbaarheid.

Ontwikkelingstoxiciteit, met inbegrip van dosisafhankelijke, vertraagde foetale ossificatie en mogelijke teratogene effecten, is waargenomen bij ratten bij doses die leidden tot subtherapeutische blootstellingen (op basis van AUC) en bij konijnen bij doses die leidden tot blootstellingen die ongeveer 3 en 11 keer zo hoog waren als de gemiddelde AUC bij steady-state bij de maximale aanbevolen klinische dosis. Maternale toxiciteit trad op bij doses gelijkwaardig aan die welke ontwikkelingstoxiciteit veroorzaakten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Carmellosenatrium
Mannitol
Natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat
Natriumhydroxide

Oplosmiddel

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Abilify Maintena poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
De suspensie dient direct na reconstitutie te worden toegediend, maar kan gedurende maximaal 4 uur beneden 25 °C in de injectieflacon worden bewaard.

Abilify Maintena poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
De suspensie dient onmiddellijk na reconstitutie te worden geïnjecteerd, maar kan tot 2 uur beneden 25 °C in de injectiespuit worden bewaard.

Na reconstitutie

Abilify Maintena 300 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
Abilify Maintena 400 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond voor 4 uur bij 25 ºC. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van opening/reconstitutie het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities na opening onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. De gereconstitueerde suspensie mag niet in de spuit worden bewaard.

Abilify Maintena 300 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
Abilify Maintena 400 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

Als de injectie niet onmiddellijk na reconstitutie wordt toegediend, kan de injectiespuit gedurende maximaal 2 uur beneden 25 ºC worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

Abilify Maintena 300 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
Abilify Maintena 400 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Abilify Maintena 300 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
Abilify Maintena 400 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Injectieflacon
Injectieflacon van type I-glas met een stop van gelamineerd rubber en afgedicht met een flip-off dop van aluminium.

Oplosmiddel
Injectieflacon van 2 ml van type I-glas met een stop van gelamineerd rubber en afgedicht met een flip-off dop van aluminium.

Enkelvoudige verpakking
Elke enkelvoudige verpakking bevat één injectieflacon met poeder, een injectieflacon van 2 ml met oplosmiddel, één luerlock-injectiespuit van 3 ml met vooraf bevestigde veiligheidsnaald voor hypodermale injectie van 38 mm, 21 gauge, met naaldbescherming, één wegwerpinjectiespuit van 3 ml met luerlock-aansluiting, één injectieflaconadapter en drie veiligheidsnaalden voor hypodermale injectie: één van 25 mm, 23 gauge, één van 38 mm, 22 gauge, en één van 51 mm, 21 gauge.

Multiverpakking
Bundelverpakking van 3 enkelvoudige verpakkingen.

Abilify Maintena 300 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
Abilify Maintena 400 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

Helder glazen voorgevulde injectiespuit (type I-glas) met grijze stoppen van chloorbutyl (voorste, middelste en eindstop), polypropyleen voorzetstuk, polypropyleen vingergreep, zuigerstang en silicone overkap. De voorste kamer tussen de voorste stop en middelste stop bevat het poeder en de achterste kamer tussen de middelste stop en de eindstop bevat het oplosmiddel.

Enkelvoudige verpakking
Elke enkelvoudige verpakking bevat één voorgevulde spuit en drie veiligheidsnaalden voor hypodermale injectie: één van 25 mm, 23 gauge, één van 38 mm, 22 gauge, en één van 51 mm, 21 gauge.

Multiverpakking
Bundelverpakking van 3 enkelvoudige verpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Abilify Maintena 300 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
Abilify Maintena 400 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Schud de injectieflacon krachtig gedurende 30 seconden, totdat de suspensie er uniform uitziet. Als de injectie niet onmiddellijk na reconstitutie wordt toegediend, schud hem vóór de injectie krachtig gedurende minimaal 60 seconden om de inhoud te resuspenderen.

Abilify Maintena 300 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
Abilify Maintena 400 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

Schud krachtig met de injectiespuit rechtop gedurende 20 seconden totdat het geneesmiddel er uniform melkachtig wit uitziet en gebruik het onmiddellijk. Als de injectie niet onmiddellijk na reconstitutie wordt toegediend, kan de injectiespuit gedurende maximaal 2 uur beneden 25 ºC worden bewaard. Schud de injectiespuit vóór de injectie krachtig gedurende minimaal 20 seconden om de inhoud te resuspenderen als de injectiespuit langer dan 15 minuten met rust is gelaten.

Toediening in de bilspier
De aanbevolen naald voor toediening in de bilspier is een veiligheidsnaald voor hypodermale injectie

van 38 mm en 22 gauge. Voor obese patiënten (BMI [*Body Mass Index*] > 28 kg/m^2), dient een veiligheidsnaald voor hypodermale injectie van 51 mm en 21 gauge te worden gebruikt. Injecties in de bilspier dienen afgewisseld te worden tussen de twee bilspieren.

Toediening in de deltaspier
De aanbevolen naald voor toediening in de deltaspier is een veiligheidsnaald voor hypodermale injectie van 25 mm en 23 gauge. Voor obese patiënten dient een veiligheidsnaald voor hypodermale injectie van 38 mm en 22 gauge te worden gebruikt. Injecties in de deltaspier dienen afgewisseld te worden tussen de twee deltaspieren.

De injectieflacons met poeder en oplosmiddel en de voorgevulde spuit zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Gooi de injectieflacon, adapter, injectiespuit, naalden, ongebruikte suspensie en water voor injecties op de juiste wijze weg.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Volledige instructies voor het gebruik en hanteren van Abilify Maintena worden in de bijsluiter gegeven (informatie bedoeld voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abilify Maintena 300 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

EU/1/13/882/001
EU/1/13/882/003

Abilify Maintena 400 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

EU/1/13/882/002
EU/1/13/882/004

Abilify Maintena 300 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

EU/1/13/882/005
EU/1/13/882/007

Abilify Maintena 400 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

EU/1/13/882/006
EU/1/13/882/008

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN

DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 november 2013
Datum van laatste verlenging: 27 augustus 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.